

Stents

Gegenstand der Erfindung ist ein temporärer Stent aus Shape Memory Polymeren (SMP) zum Einsatz im nicht-vaskulären oder vaskulären Bereich. Der Stent lässt sich durch den Shape-Memory-Effekt verkleinern und kann minimalinvasiv entfernt werden. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Implantation und Entfernung des Stents sowie zur Herstellung und Programmierung des Stents.

Stand der Technik

Zur Behandlung verstopfter oder verengter Hohlorgane oder nach operativen Eingriffen werden tubuläre Gewebestützen (Stents) in das Hohlorgan eingesetzt. Sie dienen dazu, die verengte Stelle aufzuhalten oder die Funktion des verletzten Hohlorgans zu übernehmen um wieder einen normalen Durch- oder Abfluß von Körperflüssigkeiten zu ermöglichen. Auch zur Behandlung verstopfter oder verengter Blutgefäße werden Gefäßstützen (Stents) in das Blutgefäß eingesetzt, die die verengte Stelle aufhalten und wieder einen normalen Blutfluß ermöglichen.

Stents sind üblicherweise zylinderförmige Gebilde aus einer Art Maschendraht (wire coil design) oder Röhren, die perforiert oder nicht perforiert sein können (slotted tube design). Gebräuchliche Stents sind zwischen 1 und 12 cm lang und im Durchmesser etwa 1-12 mm groß.

Die mechanischen Anforderungen an einen Stent sind widersprüchlich. Einerseits muß ein Stent hohe radiale Kräfte auf das zu stützende Hohlorgan ausüben. Andererseits ist es erforderlich, dass sich der Stent radial komprimieren lässt um ihn leicht in ein Hohlorgan einführen zu können ohne dabei die Gefäßwand bzw. das umliegende Gewebe zu verletzen.

Dieses Problem wurde dadurch gelöst, dass die Stents in komprimierter Form eingesetzt und erst an der richtigen Stelle aufgespannt werden. Im komprimierten Zustand ist der Durchmesser kleiner als im expandierten Zustand. Dieser Vorgang lässt sich prinzipiell auch zur minimalinvasiven Entfernung des Stents nutzen. Ein mögliches Problem ist

dabei jedoch, dass die üblicherweise eingesetzten metallischen Werkstoffe sich nicht immer vollständig gleichmäßig aufspannen bzw. wieder zusammenfallen lassen, was ein potentielles Verletzungsrisiko für das angrenzende Gewebe darstellt.

Zum minimalinvasiven Einsetzen eines Stents haben sich zwei verschiedene Technologien etabliert (Market report "US peripheral and vascular stent and AAA stent graft market" (Frost & Sullivan), 2001):

- Ballon expandierbare Stents (System besteht aus Ballon, Katheter, Stent)
- Selbst-expandierbare Stents (System besteht aus Hülse zum Einführen (protective sheath), Katheter, Stent);

Selbst-expandierende Stents bestehen aus einem Formgedächtnismaterial (SM-Material), wobei metallische SM-Materialien, wie Nitinol im Vordergrund stehen. Der Formgedächtnis-effekt ist ein in den letzten Jahren mit großem Interesse untersuchter Effekt, der eine gezielte Formveränderung durch anlegen eines äußeren Reizes ermöglicht (zu Einzelheiten in dieser Hinsicht wird auf die bereits publizierte Literatur verwiesen, beispielsweise „Shape Memory Alloys“, Scientific American, Vol. 281 (1979), Seiten 74 - 82). Die Materialien sind in der Lage bei einer Temperaturerhöhung ihre Form gezielt zu ändern. Der Formgedächtniseffekt wird ausgelöst, um den Durchmesser des Stents „von selbst“ zu vergrößern und am Einsatzort zu fixieren.

Problematisch gestaltet sich, wie oben bereits angedeutet die Entfernung expandierter Stents. Wenn der Stent aus einem röhrenförmigen Hohlraum herausgezogen werden muß, besteht die Gefahr, dass dabei das umliegende Gewebe durch Abrasion verletzt wird, weil der Stent zu groß ist und scharfe Kanten aufweist. Der Formgedächtniseffekt wird daher auch angewendet, um den Durchmesser des Stents wieder zu verringern, wenn ein Stent wieder entfernt werden soll. Beispiele für entfernbare Implantate (Stents) aus Formgedächtnis-Metallen sind im Stand der Technik bekannt: US 6413273 „Method and system for temporarily supporting a tubular organ“; US 6348067 „Method and system with shape memory heating apparatus for temporarily supporting a tubular organ“; US 5037427 „Method of implanting a stent within a tubular organ of a living body and of removing same“; US 5197978 „Removable heat-recoverable tissue supporting device“.

Nitinol ist nicht einsetzbar bei einer Nickel-Allergie. Das Material ist außerdem sehr teuer und nur durch aufwendige Verfahren programmierbar. Dieses Programmierverfahren benötigt vergleichsweise hohe Temperaturen, so dass eine Programmierung im Körper nicht möglich ist. Das SM-Material wird daher außerhalb des Körpers programmiert, d.h. in seine temporäre Form gebracht. Nach dem Implantieren wird dann der Formgedächtniseffekt ausgelöst und der Stent expandiert, d.h. gewinnt seine permanente Form zurück. Eine Entfernung des Stents durch erneute Ausnutzung des Formgedächtniseffekts ist dann nicht möglich. Ein häufiges Problem bei metallischen Stents nicht nur im vaskulären Bereich ist darüber hinaus das Auftreten einer Restenose.

Andere metallische Stents aus SM-Materialien, beispielsweise aus der US 5197978, ermöglichen dagegen auch eine Ausnutzung des Formgedächtniseffekts zur Entfernung des Stents. Allerdings sind diese metallischen Werkstoffe in ihrer Herstellung sehr aufwendig und die Gewebeverträglichkeit ist nicht immer gesichert. Aufgrund der schlecht angepassten mechanischen Eigenschaften der Stents treten immer wieder Entzündungen und Schmerzen auf.

Der in US 5716410 "Temporary stent and method of use" beschriebene temporäre Stent ist eine Spirale aus einem Formgedächtniskunststoff (SMP). Das SMP-Material enthält einen eingebetteten Heizdraht. Der Heizdraht ist über einen Katheter-Schaft an einen elektrischen Controller angeschlossen, wobei das Schaftende als hohle Röhre über das eine Ende der Spirale gestülpt ist. Erwärmt man den implantierten Stent, der sich in seiner expandierten, temporären Form befindet, über die Schalttemperatur T_{trans} , so verkleinert sich der Durchmesser der Spirale. Hierdurch soll eine einfache Entfernung des Stents ermöglicht werden. Ein Nachteil der spiraligen Struktur besteht darin, dass die radialen Kräfte zu gering sind um röhrenförmige Hohlräume aufzudehnen. Die radialen Kräfte der Spirale verteilen sich nur über eine geringe Kontaktfläche zum Gewebe; es besteht die Gefahr einer lokalen mechanischen Überbelastung durch Druck, evtl. sogar einer Einschneidung ins Gewebe. Außerdem gestaltet sich die Befestigung des Katheter-Schafts (Heizelements) an den Heizdraht der implantierten Spirale als schwierig, weil der Katheter-Schaft erst über das eine Ende der Spirale übergestülpt werden muß.

Weitere Beispiele im Stand der Technik betreffen Stents aus Formgedächtnispolymeren, die sich in komprimierter, temporärer Form implantieren lassen, wobei die gewünschte permanente Größe durch den Formgedächtniseffekt am Einsatzort generiert wird (US 4950258, US 6245103, US 6569191, EP 1033145). Die Entfernung des Stents erfolgt entweder durch einen weiteren chirurgischen Eingriff oder durch den Abbau des Materials im Körper. Ein Nachteil der verwendeten Materialien ist deren Versprödung beim Abbau und die Entstehung von Partikeln, die losgelöst vom Device zu Verstopfungen führen können. Darüber hinaus kann ein Abbau auch die Struktur/Natur eines Implantats so ändern, dass eine Unverträglichkeit mit Blut und/oder Gewebe auftritt.

Weitere Probleme die immer wieder auftreten, sind Schmerzen, die durch die unzureichende mechanische Anpassung des Stents an das umliegende Gewebe verursacht werden, sowie das Verrutschen des Stents.

Aufgabe der Erfindung

Da Stents aber einen immer weiteren Einsatzbereich in der Medizin erobert haben, sind Anstrengungen notwendig, die oben geschilderten Nachteile zu überwinden. Es werden also Stents für den nicht-vaskulären oder vaskulären Einsatz gebraucht, die eine minimalinvasive Implantierung ebenso ermöglichen, wie eine schonende Entfernung. Die Materialien für den Stent sollten darüber hinaus an den jeweiligen Einsatzort anpassbar sein, z.B. im Hinblick auf variierende mechanische Beanspruchungen. Die Materialien sollten bevorzugt noch eine weitere Funktionalisierung des Stents ermöglichen, z.B. durch Einbettung weiterer medizinisch nützlicher Stoffe.

Um die Nachteile des St. d. Techniks zu überwinden wird benötigt:

- ein einfaches Verfahren welches die minimalinvasive Implantation und Entfernung eines Stents ermöglicht,
- ein Stent, der sich minimalinvasiv und atraumatisch entfernen lässt, bevorzugt unter Einsatz des Formgedächtniseffekts,
- ein Stent der bei vasulärem oder nicht-vaskulärem Einsatz nicht in die Gefäßwand einwächst,
- ein stent, der eine Oberfläche aufweist, die hämokompatibel ist,

- ein Stent, der während des Einsatzes eine ausreichende mechanische Festigkeit/Integrität aufweist, so dass die Funktion trotz eines ggf. auftretenden Bioabbaus nicht beeinträchtigt wird,
- ein Stent, der nicht mit dem zu stützenden Gewebe verwächst, so dass er einfach wieder entfernt werden kann, und der auch die Ausbildung eines Biofilms oder die Einkapselung von Keimen inhibiert,
- ein Verfahren zur Herstellung und Programmierung eines solchen Stents.

Kurze Beschreibung der Erfindung

Diese Aufgabe wird durch den Gegenstand der vorliegenden Erfindung gelöst, so wie er in den Ansprüchen definiert ist. Diese Stents umfassen ein Formgedächtnismaterial (SMP-Material), bevorzugt ein SMP-Material, das einen thermisch induzierten oder Licht induzierten Formgedächtniseffekt zeigt. Die erfindungsgemäß einzusetzenden SMP-Materialien können eine oder zwei Formen im Gedächtnis haben.

Derartige Stents lösen die oben angesprochenen Probleme, entweder insgesamt oder doch zumindest teilweise. Somit stellt die vorliegende Erfindung Stents zur Verfügung, umfassend ein SMP-Material, die durch Einsatz des Formgedächtniseffekts minimalinvasiv und atraumatisch entfernt werden können, die gewebekompatibel sind und eine ausreichende Festigkeit/Stabilität besitzen, so dass sie nach der gewünschten Einsatzzeit, während derer sie ihre Funktion ohne Verlust an mechanischer Stabilität ausüben, wieder entfernt werden können.

Insbesondere zur Verhinderung der Entstehung eines Biofilms und zur Verhinderung des Einwachsens kann der Stent zum nicht-vaskulären Einsatz modifiziert sein, durch eine geeignete Auswahl an Segmenten für das SMP-Material, durch eine Oberflächenmodifikation, insbesondere eine Mikrostrukturierung, oder durch geeignete Beschichtungen oder durch Einsatz von desinfizierenden Wirkstoffen, die aus dem Stent nach Implantation freigesetzt werden.

Weiterhin kann der Stent, je nach Einsatzort durch geeignete Modifikationen den jeweiligen Anforderungen angepasst werden, da z.B. unterschiedliche pH-Bedingungen, das Vorliegen von spezifischen Enzymen bzw. allgemein die mikrobielle Umgebung

besondere Anforderungen stellen. Durch eine entsprechende Auswahl an Segmenten für die SMP-Materialien kann diesen Anforderungen Rechnung getragen werden.

Kurze Beschreibung der Figuren

Figur 1 zeigt schematisch den Größenunterschied zwischen der permanenten und der temporären Form des Stents der Erfindung.

Figur 2 zeigt eine schematische Darstellung der Arbeitsschritte zur Einbringung und zur Entfernung des Stents. Dabei stellt der hellgraue Teil den Stent, der dunkelgraue Teil den Ballon des Katheters und der schwarze Teil den Katheter dar.

Figur 3 zeigt schematisch das Funktionsprinzip eines Stents mit zwei Formen im Gedächtnis.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

In bevorzugten Ausführungsformen wird die Aufgabe durch einen Stent aus SMP gelöst, dadurch gekennzeichnet, dass

- der Stent in seiner permanenten Form auf einem temperierbaren oder mit einer geeigneten Lichtquelle (insbesondere UV) versehenen Ballonkatheter vormontiert ist,
- der Durchmesser der temporären Form größer ist als in der permanenten Form (vgl. Figur 1),
- die temporäre Form als Gewebestütze fungiert,
- das SMP eine Schalttemperatur von 40 °C und höher bzw. eine Schaltwellenlänge von 260 nm oder mehr besitzt,
- durch den SM Effekt der implantierte Stent die permanente, *komprimierte Form einnimmt, so dass er einfach minimalinvasiv entfernt werden kann.

Ein mögliches Verfahren zum minimalinvasiven Einsetzen und Entfernen eines Stents, umfasst die folgenden Schritte (Figur 2):

Einsetzen:

1. der auf einem temperierbaren oder mit einer geeigneten Lichtquelle versehenen Ballonkatheter vormontierte Stent wird in das tubuläre, nicht-vaskuläre Organ minimalinvasiv eingeführt,
2. der platzierte Stent wird ggf. mittels Katheter über seine T_{trans} (mindestens 40 °C) erwärmt (Ballon füllt sich mit warmem Wasser oder Gas),
3. der Stent wird in die temporäre Form gebracht (gedehnt), indem der Ballonkatheter weiter mit warmem Wasser oder Gas aufgepumpt wird, bis er die erwünschte Form/Ausdehnung erreicht hat; d.h. der Stent wird erst direkt am Implantationsort programmiert,
4. der gedehnte Stent wird mittels Katheter unter T_{trans} abgekühlt (Ballon füllt sich mit kaltem Wasser oder Gas) oder mit Licht einer Wellenlänge größer als 260 nm bestrahlt um die temporäre Form zu fixieren
5. der Ballon wird zusammengezogen bzw. die Bestrahlung abgebrochen und der Ballonkatheter entfernt,

Entfernen:

1. zur Entfernung wird der Ballonkatheter in den Stentbereich eingeführt,
2. der Ballon wird mit Flüssigkeit (Wasser) oder Gas gedehnt um einen direkten Kontakt mit dem Stent herzustellen und den Wärmetransport zu gewährleisten bzw. die Bestrahlung mit Licht zu gewährleisten,
3. der Stent wird mittels Katheter über T_{trans} erwärmt oder mit Licht einer Wellenlänge kleiner als 260 nm bestrahlt, um den Formgedächtniseffekt auszulösen, um den Stent wieder in seine permanent (kleinere) Form zu bringen,
4. der Ballon wird langsam entspannt (Ablassen von Flüssigkeit (Wasser) oder Gas), wobei der Stent sich zusammenzieht (SM Effekt) und sich automatisch auf dem Ballon festsetzt,
5. der komprimierte Stent wird ggf. abgekühlt und zusammen mit dem Ballonkatheter entfernt.

Alternativ kann dieses Vorgehen auch wie folgt beschrieben werden:

Einsetzen:

1. der auf einem temperierbaren Ballonkatheter vormontierte Stent wird in das tubuläre Organ minimalinvasiv eingeführt,
6. der platzierte Stent wird mittels Katheter über seine T_{trans} (mindestens 40 °C) erwärmt (Ballon füllt sich mit warmem Wasser oder Gas),
7. der Stent wird in die temporäre Form gebracht (gedehnt), indem der Ballonkatheter weiter mit warmem Wasser oder Gas aufgepumpt wird, bis er die erwünschte Form/Ausdehnung erreicht hat; d.h der Stent wird erst direkt am Implantationsort programmiert,
8. der gedehnte Stent wird mittels Katheter unter T_{trans} abgekühlt (Ballon füllt sich mit kaltem Wasser oder Gas), um die temporäre Form zu fixieren,
9. der Ballon wird zusammengezogen und der Ballonkatheter entfernt.

Entfernen:

10. zur Entfernung wird der Ballonkatheter in den Stentbereich eingeführt,
11. der Ballon wird mit Flüssigkeit (Wasser) oder Gas gedehnt um einen direkten Kontakt mit dem Stent herzustellen und den Wärmetransport zu gewährleisten,
12. der Stent wird mittels Katheter über T_{trans} erwärmt (Ballon füllt sich mit warmem Wasser oder Gas), um den Formgedächtniseffekt auszulösen, um den Stent wieder in seine permanente (kleinere) Form zu bringen,
13. der Ballon wird langsam entspannt (Ablassen von Flüssigkeit (Wasser) oder Gas), wobei der Stent sich zusammenzieht (SM Effekt) und sich automatisch auf dem Ballon festsetzt,
14. der komprimierte Stent wird ggf. abgekühlt und zusammen mit dem Ballonkatheter entfernt.

Ein mögliches Verfahren zum minimalinvasiven Einsetzen und Entfernen eines Stents mit Licht induziertem Formgedächtnis umfasst die folgenden Schritte (Figur 2):

Einsetzen:

1. der auf einem mit einer geeigneten Lichtquelle versehenen Ballonkatheter vormontierte Stent wird in das tubuläre Organ minimalinvasiv eingeführt,
2. der Stent wird in die temporäre Form gebracht (gedehnt), indem der Ballonkatheter weiter mit (warmem) Wasser oder Gas aufgepumpt wird, bis er die erwünschte Form/Ausdehnung erreicht hat; d.h der Stent wird erst direkt am Implantationsort programmiert,

3. der gedehnte Stent wird mit Licht einer Wellenlänge größer als 260 nm bestrahlt, um die temporäre Form zu fixieren,
4. der Ballon wird zusammengezogen bzw. die Bestrahlung abgebrochen und der Ballonkatheter entfernt.

Entfernen:

5. zur Entfernung wird der Ballonkatheter in den Stentbereich eingeführt,
6. der Ballon wird mit Flüssigkeit (Wasser) oder Gas gedehnt um einen direkten Kontakt mit dem Stent herzustellen und die Bestrahlung mit Licht zu gewährleisten,
7. der Stent wird mit Licht einer Wellenlänge kleiner als 260 nm bestrahlt, um den Formgedächtniseffekt auszulösen, um den Stent wieder in seine permanente (kleinere) Form zu bringen,
8. der Ballon wird langsam entspannt (Ablassen von Flüssigkeit (Wasser) oder Gas), wobei der Stent sich zusammenzieht (SM Effekt) und sich automatisch auf dem Ballon festsetzt,
9. der komprimierte Stent wird zusammen mit dem Ballonkatheter entfernt.

Besonders bevorzugt ist es in diesem Zusammenhang, wenn die Stents, die erst am Einsatzort programmiert werden, da sie dann dort in die temporäre Form gebracht werden, schon vor dem Einführen in den Körper außerhalb des Körpers über ihre Übergangstemperaturen erwärmt werden. Da hierbei noch keine Kräfte auf den Stent einwirken, findet noch keine Änderung der Ausdehnung des Stents statt. Jedoch ermöglicht es diese Erwärmung, dass das SMP-Material des Stents elastisch und flexibel wird. So lassen sich die vorerwärmten Stents einfacher und besser einführen, verglichen mit den eher starren Stents vor der Erwärmung. Insbesondere wenn es sich um große Stents handelt und/oder um Stents die durch stark gewundene Gefäße oder ähnliches durchgeschoben werden müssen, bietet diese Vorerwärmung eine deutliche Verbesserung, was das Einführen des Stents angeht.

Bei vielen Anwendungen, bei denen Stents platziert werden, ist es sehr wichtig, dass die tatsächliche Position des Stents exakt dem gewünschten Einsatzort entspricht. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn zwei Stents hintereinander eingesetzt werden, da dabei eine präzise Platzierung außerordentlich wichtig ist, um den gewünschten Erfolg zu sichern. Bei konventionellen Stents ist eine Korrektur der Platzierung von Stents jedoch nur schwer möglich, da ein erneutes Zusammenfallen des Stents am Einsatzort

häufig problematisch ist. Hier bieten die erfindungsgemäßen Stents, die erst direkt am Einsatzort programmiert werden, einen deutlichen Vorteil. Da die erfindungsgemäßen Stents in dieser Ausführungsform in ihrer aufgeweiteten Form im temporären Zustand vorliegen, kann durch das Auslösen des SM-Effekts eine einfache Verkleinerung des Stents erzielt werden, so dass der so wieder verkleinerte Stent erneut platziert werden kann, was eine einfache Korrektur der Platzierung ermöglicht. Nach der Korrektur wird der erfindungsgemäße Stent dann erneut durch die bereits vorstehend beschriebenen Verfahrensschritte neu programmiert und im temporären Zustand als Gewebestütze zurückgelassen.

Das Einsetzen mit Korrektur lässt sich dabei durch die folgenden Verfahrensschritte skizzieren:

1. Der auf einem temperierbaren Ballonkatheter vormontierte Stent wird in das tubuläre Organ eingeführt.
2. Der platzierte Stent wird mittels Katheter über die Übergangstemperatur erwärmt.
3. Der Stent wird in die temporäre Form gebracht (gedehnt), bis er die gewünschte Form (Ausdehnung) erreicht hat.
4. Der gedehnte Stent wird mittels Katheter unter die Übergangstemperatur abgekühlt und somit im temporären Zustand fixiert.

Sollte hiernach festgestellt werden, dass der Stent noch nicht korrekt platziert wurde, führt man zusätzlich die nachfolgenden Korrekturschritte durch:

5. Der Stent wird mittels Katheter über die Übergangstemperatur erwärmt, um den Form-Gedächtnis-Effekt auszulösen und um den Stent wieder in seine kleinere Form zu bringen.
6. Der Ballon wird langsam entspannt, wobei sich der Stent zusammenzieht.
7. Der auf dem Ballon sitzende Stent kann nun korrekt platziert werden.

Anschließend werden die Schritte 3. und 4. wiederholt, um den Stent neu zu platzieren. Anschließend wird der Katheter entfernt.

Die hier beschriebene Korrekturmethode kann natürlich in analoger Weise auch mit den Form-Gedächtnis-Materialien durchgeführt werden, die einen lichtinduzierten Form-Gedächtnis-Effekt zeigen.

Stents mit zwei Formen im Gedächtnis

Ein zweifach programmierter Stent hat den Vorteil, dass er zunächst in komprimierter Form minimalinvasiv implantiert werden kann und seine Fixierung am Einsatzort durch Erwärmen erfolgt. Dabei wird die erste Formänderung (z.B. Durchmesserergrößerung) vollzogen. Nach der gewünschten Verweildauer am Einsatzort kann der Stent minimalinvasiv entfernt werden, indem er erneut erwärmt wird, um die zweite Formänderung herbeizuführen (z.B. Durchmesserverkleinerung).

Stents mit zwei Formen im Gedächtnis lassen sich aus SMP herstellen, die durch kovalente Netzpunkte und zwei Schaltsegmente bzw. zwei Übergangstemperaturen T_{trans} gekennzeichnet sind, wobei: $T_{trans\ 1} < T_{trans\ 2}$ gilt und beide Schalttemperaturen oberhalb Körpertemperatur liegen. Die kovalenten Netzpunkte bestimmen die permanente Form des Stents, die Schaltsegmente bestimmen jeweils eine temporäre Form.

In einer Ausführungsform ist ein Stent in Form eines Röhrchens dadurch gekennzeichnet, dass der Durchmesser der permanenten Form D_{perm} klein ist, der Durchmesser der ersten temporären Form D_{temp1} größer als D_{perm} , und der Durchmesser der zweiten temporären Form D_{temp2} kleiner als D_{temp1} ist: $D_{perm} < D_{temp1} > D_{temp2}$.

Die zweite temporäre Form kann im Durchmesser identisch oder abweichend von der permanenten Form sein: $D_{perm} = D_{temp2}$ oder $D_{perm} \neq D_{temp2}$.

Die zweifache Programmierung des Stents besteht aus den Verfahrensschritten:

1. Erwärmen des Stents oberhalb $T_{trans\ 2}$,

2. Expansion des Stents von D_{perm} auf D_{temp2} ,
3. Abkühlen unterhalb T_{trans2} und oberhalb T_{trans1} ,
4. Kompression des Stents auf D_{temp1} ,
5. Abkühlen unter T_{trans1} .

Beim Erwärmen des zweifach programmierten Stents über T_{trans1} verändert sich die Form von D_{temp1} nach D_{temp2} , d.h. der Durchmesser vergrößert sich. Bei weiterem Erwärmen über T_{trans2} wird D_{perm} eingenommen, d.h. der Durchmesser verringert sich wieder (Figur 3).

Im folgenden wird die vorliegende Erfindung weiter beschrieben.

Der Stent der vorliegenden Erfindung umfasst ein SMP-Material. Geeignet sind Thermoplasten, Blends und Netzwerke. Auch Komposite aus SMP mit anorganischen Nanopartikeln sind geeignet. Bevorzugt ist in das SMP-Material kein Heizelement eingebettet. Der Formgedächtniseffekt kann thermisch mit Hilfe eines beheizbaren Mediums, durch Anwendung von IR- oder NIR-Strahlung, durch Anlegen eines oszillierenden elektrischen Feldes oder durch UV-Bestrahlung ausgelöst werden.

Mit der Definition, dass der erfindungsgemäße Stent ein SMP-Material umfasst soll definiert werden, dass der Stent einerseits im wesentlichen aus einem SMP-Material besteht, aber dass andererseits der Stent auch ein konventioneller Stent sein kann, eingebettet bzw. beschichtet mit einem SMP-Material. Diese beiden wesentlichen Konstruktionen bieten die folgenden Vorteile.

Stents, die im wesentlichen aus SMP-Materialien bestehen verwenden das SMP-Material, um die mechanischen Eigenschaften des Stents zu bestimmen. Dadurch, dass die im folgenden beschriebenen Materialien dazu eingesetzt werden, wird eine gute Gewebeverträglichkeit gesichert. Weiter können derartige Stents, wie oben beschrieben minimalinvasiv implantiert und wieder entfernt werden. Die SMP-Materialien können weiterhin relativ einfach verarbeitet werden, was die Herstellung erleichtert. Schließlich können die SMP-Materialien noch mit weiteren Stoffen compoundiert oder beschichtet werden, so dass eine weitere Funktionalisierung möglich ist. In diesem Zusammenhang wird auf die folgenden Ausführungen verwiesen.

Die zweite prinzipiell mögliche Ausführungsform ist ein Stent, der ein konventionelles Grundgerüst umfasst, wie beispielsweise eine „Maschendrahtkonstruktion“ oder eine verformbare Röhre. Diese Grundgerüste sind mit einem SMP-Material beschichtet bzw. in dieses eingebettet. Insbesondere mit Maschendrahtkonstruktionen hat es sich gezeigt, dass die SMP-Materialien eine ausreichend große Kraft ausüben können, um das Grundgerüst zu verformen, wenn der Formgedächtniseffekt ausgelöst wird. Diese Ausführungsform erlaubt es also die positiven Eigenschaften der konventionellen Stents mit den oben geschilderten positiven Effekten der SMP-Materialien zu kombinieren. Insbesondere können so Stents mit einer sehr hohen mechanischen Widerstandsfähigkeit erhalten werden, da das konventionelle Grundgerüst dazu beiträgt. Daher eignet sich diese Ausführungsform insbesondere für Stents, die starker mechanischer Beanspruchung ausgesetzt werden.

Die Oberfläche des Stents ist kompatibel im Hinblick auf die physiologische Umgebung am Einsatzort ausgestaltet, durch geeignete Beschichtung (z.B. Hydrogel-Beschichtung) oder Oberflächenmikrostrukturierung. Beim Stent-Design müssen die Rahmenbedingungen wie pH Wert und Keimzahl je nach Einsatzort berücksichtigt werden.

Im folgenden werden geeignete Materialien für die Stents der vorliegenden Erfindung beschrieben.

SMP-Materialien im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Materialien, die durch ihre chemisch-physikalische Struktur in der Lage sind, gezielte Formänderungen durchzuführen. Die Materialien besitzen neben ihrer eigentlichen permanenten Form eine weitere Form, die dem Material temporär aufgeprägt werden kann. Solche Materialien sind durch zwei strukturelle Merkmale charakterisiert: Netzpunkte (physikalisch oder kovalent) und Schaltsegmente.

SMP mit thermisch induziertem Formgedächtniseffekt besitzen mindestens ein Schaltsegment mit einer Übergangstemperatur als Schalttemperatur. Die Schaltsegmente bilden temporäre Vernetzungsstellen, die sich beim Erwärmen oberhalb der Übergangstemperatur lösen und beim Abkühlen erneut bilden. Die

Übergangstemperatur kann eine Glasatemperatur T_g amorpher Bereiche oder Schmelztemperatur T_m kristalliner Bereiche sein. Sie wird im folgenden verallgemeinert als T_{trans} bezeichnet. Bei dieser Temperatur zeigen die SMP eine Formveränderung.

Oberhalb von T_{trans} befindet sich das Material im amorphen Zustand und ist elastisch. Wird also eine Probe über die Übergangstemperatur T_{trans} erwärmt, im flexiblen Zustand dann deformiert und wieder unter die Übergangstemperatur abgekühlt, so werden die Kettensegmente durch Einfrieren von Freiheitsgraden im deformierten Zustand fixiert (Programmierung). Es werden temporäre Vernetzungsstellen (nichtkovalent) geformt, so dass die Probe auch ohne äußere Last nicht mehr in ihre ursprüngliche Form zurück kehren kann. Beim erneuten Erwärmen auf eine Temperatur oberhalb der Übergangstemperatur werden diese temporären Vernetzungsstellen wieder aufgelöst und die Probe kehrt zu ihrer ursprünglichen Form zurück. Durch erneutes Programmieren kann die temporäre Form wieder hergestellt werden. Die Genauigkeit, mit der die ursprüngliche Form wieder erhalten wird, wird als Rückstellverhältnis bezeichnet.

In photoschaltbaren SMP übernehmen photoreaktive Gruppen, die sich durch Bestrahlung mit Licht reversibel miteinander verknüpfen lassen, die Funktion des Schaltsegments. Die Programmierung einer temporären Form und Wiederherstellung der permanenten Form erfolgt in diesem Fall durch Bestrahlung ohne dass eine Temperaturänderung erforderlich ist.

Prinzipiell sind alle SMP-Materialien zur Herstellung von Stents einsetzbar. Beispielhaft kann hier auf die Materialien und die Herstellungsverfahren verwiesen werden, die in den folgenden Anmeldungen beschrieben sind, die hier durch Verweis direkt mit zum Inhalt der vorliegenden Anmeldung gehören:

Deutsche Patentanmeldungen: 10208211.1, 10215858.4, 10217351.4, 10217350.8, 10228120.3, 10253391.1, 10300271.5, 10316573.8

Europäische Patentanmeldungen: 99934294.2, 99908402.3

SMP-Materialien mit zwei Formen im Gedächtnis sind im US Patent 6,388,043 beschrieben, das hier durch Verweis mit umfasst ist.

Konventionelle Materialien für Stents, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung insbesondere in der oben genannten zweiten Ausführungsform mit zum Einsatz kommen können, sind wie folgt:

Prinzipiell geeignete biostabile Materialien für den Einsatz im medizinischen Bereich sind Polyethylen (PE), Polypropylen (PP), Polyethylenterephthalat (PET), PVC, Polycarbonat (PC), Polyamide (PA), Polytetrafluorethylen (PTFE), Polymethacrylate, Polymethylmethacrylat (PMMA), Polyhydroxyethylmethacrylat (PHEMA), Polyacrylate, Polyurethane (PUR), Polysiloxane, Polyetheretherketon (PEEK), Polysulfon (PSU), Polyether, Polyolefine, Polystyrol.

Bereits etablierte Materialien für den Einsatz im non-vaskulären Bereich sind z.B. Polysiloxane (Katheter –und Schlauchsonden, Blasenprothesen), PHEMA (Harnblasenkatheter) und PA (Katheterschläuche).

Bereits etablierte Materialien für den Einsatz im vaskulären Bereich sind z.B. PUR (künstliche Blutgefäße, Herzklappen), PET (künstliche Blutgefäße, Blutgefäßbeschichtungen), PA (Herzmitralklappen), Polysiloxane (Herzklappen), PTFE (Gefäßimplantate).

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Stents können thermoplastische Elastomere verwendet werden. Geeignete thermoplastische Elastomere zeichnen sich durch mindestens zwei Übergangstemperaturen aus. Die höhere Übergangstemperatur kann den physikalischen Netzpunkten, die die permanente Form des Stents bestimmen, zugeordnet werden. Die niedrigere Übergangstemperatur, bei welcher der Formgedächtniseffekt ausgelöst werden kann, kann den Schaltsegmenten zugeordnet werden (Schalttemperatur, T_{trans}). Bei geeigneten thermoplastischen Elastomeren liegt die Schalttemperatur typischerweise etwa 3 bis 20 °C oberhalb der Körpertemperatur.

Beispiele für thermoplastische Elastomere sind Multiblockcopolymere. Bevorzugte Multiblockcopolymere sind zusammengesetzt aus den Blöcken (Makrodiolen) bestehend

aus α,ω -Diol-Polymeren von Poly(ϵ -caprolacton) (PCL), Poly(ethylen glycol) (PEG), Poly(pentadecalacton), Poly(ethylenoxid), Poly(propylenoxid), Poly(propylenglycol), Poly(tetrahydrofuran), Poly(dioxanon), Poly(lactid), Poly(glycolid), Poly(lactid-*ran*-glycolid), Polycarbonate und Polyether oder aus α,ω -Diol-Copolymeren der Monomere, auf denen die oben genannten Verbindungen basieren, in einem Molekulargewichtsbereich M_n von 250 bis 500 000 g/mol. Zwei unterschiedliche Makrodiole werden mit Hilfe eines geeigneten bifunktionellen Kopplungsreagenz (im speziellen ein aliphatisches oder aromatisches Diisocyanat oder Disäurechlorid oder Phosgen) zu einem thermoplastischen Elastomer mit Molekulargewichten M_n im Bereich von 500 bis 50 000 000 g/mol verknüpft. In einem phasensegregierten Polymer kann bei jedem der Blöcke des o. g. Polymers unabhängig vom anderen Block eine Phase mit mindestens einem thermischen Übergang (Glas- oder Schmelzübergang) zugeordnet werden.

Besonders bevorzugt sind Multiblockcopolymere aus Makrodiolen basierend auf Pentadecalacton (PDL) und ϵ -Caprolacton (PCL) und einem Diisocyanat. Die Schalttemperatur – hier eine Schmelztemperatur - kann über die Blocklänge des PCLs im Bereich zwischen ca. 30 und 55 °C eingestellt werden. Die physikalischen Netzpunkte zur Fixierung der permanenten Form des Stents werden von einer zweiten kristallinen Phase mit einem Schmelzpunkt im Bereich von 87 – 95 °C gebildet. Auch Blends aus Multiblockcopolymeren sind geeignet. Durch das Mischungsverhältnis lassen sich die Übergangstemperaturen gezielt einstellen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Stents können auch Polymernetzwerke verwendet werden. Geeignete Polymernetzwerke zeichnen sich durch kovalente Netzpunkte und mindestens einem Schaltsegment mit mindestens einer Übergangstemperatur aus. Die kovalenten Netzpunkte bestimmen die permanente Form des Stents. Bei geeigneten Polymernetzwerken liegt die Schalttemperatur, bei welcher der Formgedächtniseffekt ausgelöst werden kann, typischerweise etwa 3 bis 20 °C oberhalb der Körpertemperatur.

Zur Herstellung eines kovalenten Polymernetzwerks wird eines der im obigen Abschnitt beschriebenen Makrodiole mit Hilfe eines multifunktionellen Kopplungsreagenz vernetzt. Dieses Kopplungsreagenz kann eine mindestens trifunktionelle, niedermolekulare

Verbindung oder ein multifunktionales Polymer sein. Im Falle des Polymers kann es sich um ein Sternpolymer mit mindestens drei Armen, ein graft-Polymer mit mindestens zwei Seitenketten, ein hyperverzweigtes Polymer oder um eine dendritische Struktur handeln. Sowohl im Falle der niedermolekularen als auch der polymeren Verbindungen müssen die Endgruppen zur Reaktion mit den Diolen befähigt sein. Im speziellen können hierfür Isocyanatgruppen verwendet werden (Polyurethan-Netzwerke).

Insbesondere bevorzugt sind amorphe Polyurethannetzwerke aus Triolen und/oder Tetrolen und Diisocyanat. Die Darstellung sternförmiger Präpolymere wie Oligo[(*rac*-lactat)-co-glykolat]triol oder -tetrol erfolgt durch die ringöffnende Copolymerisation von *rac*-Dilactid und Diglykolid in der Schmelze der Monomere mit hydroxyfunktionellen Initiatoren unter Zusatz des Katalysators Dibutylzinn(IV)oxid (DBTO). Als Initiatoren der ringöffnenden Polymerisation werden Ethylenglykol, 1,1,1-Tris(hydroxy-methyl)ethan bzw. Pentaerythrit eingesetzt. Analog werden Oligo(lactat-co-hydroxycaproat)tetrole und Oligo(lactat-hydroxyethoxyacetat)tetrole sowie [Oligo(propylenglycol)-block-oligo(*rac*-lactat)-co-glykolat]]trirole hergestellt. Die erfindungsgemäßen Netzwerke können einfach durch Umsetzung der Präpolymere mit Diisocyanat, z.B. einem Isomerengemisch aus 2,2,4- und 2,4,4-Trimethylhexan-1,6-diisocyanat (TMDI), in Lösung, z.B. in Dichloromethan, und anschließender Trocknung erhalten werden.

Weiterhin können die im obigen Abschnitt beschriebenen Makrodiole zu entsprechenden α,ω -Divinylverbindungen funktionalisiert werden, die thermisch oder photochemisch vernetzt werden können. Die Funktionalisierung erlaubt bevorzugt eine kovalente Verknüpfung der Makromonomere durch Reaktionen, die keine Nebenprodukte ergeben. Bevorzugt wird diese Funktionalisierung durch ethylenisch ungesättigte Einheiten zur Verfügung gestellt, insbesondere bevorzugt durch Acrylatgruppen und Methacrylatgruppen, wobei letztere insbesondere bevorzugt sind. Hierbei kann im speziellen die Umsetzung zu α,ω -Makrodimethacrylaten, bzw. Makrodiacrylaten durch die Reaktion mit den entsprechenden Säurechloriden in Gegenwart einer geeigneten Base durchgeführt werden. Die Netzwerke werden erhalten durch das Vernetzen der endgruppenfunktionalisierten Makromonomere. Diese Vernetzung kann erreicht werden durch das Bestrahlen der Schmelze, umfassend die endgruppenfunktionalisierte Makromonomerkomponente und ggf. ein niedermolekulares Comonomer, wie nachfolgend erläutert wird. Geeignete Verfahrensbedingungen dafür sind das

Bestrahlen der Mischung in Schmelze, vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich von 40 bis 100 °C, mit Licht einer Wellenlänge von vorzugsweise 308 nm. Alternativ ist eine Wärmevernetzung möglich wenn ein entsprechendes Initiatorsystem eingesetzt wird.

Werden die oben beschriebenen Makromonomere vernetzt, so entstehen Netzwerke mit einer einheitlichen Struktur, wenn lediglich eine Art an Makromonomer eingesetzt wird. Werden zwei Arten an Monomeren eingesetzt, so werden Netzwerke vom AB-Typ erhalten. Solche Netzwerke vom AB-Typ können auch erhalten werden, wenn die funktionalisierten Makromonomere mit geeigneten niedermolekularen oder oligomeren Verbindungen copolymerisiert werden. Sind die Makromonomere mit Acrylatgruppen oder Methacrylatgruppen funktionalisiert, so sind geeignete Verbindungen, die copolymerisiert werden können, niedermolekulare Acrylate, Methacrylate, Diacrylate oder Dimethacrylate. Bevorzugte Verbindungen dieser Art sind Acrylate, wie Butylacrylat oder Hexylacrylat, und Methacrylate, wie Methylmethacrylat und Hydroxyethylmethacrylat.

Diese Verbindungen, die mit den Makromonomeren copolymerisiert werden können, können in einer Menge von 5 bis 70 Gew.-%, bezogen auf das Netzwerk aus Makromonomer und der niedermolekularen Verbindung vorliegen, bevorzugt in einer Menge von 15 bis 60 Gew.-%. Der Einbau von variierenden Mengen der niedermolekularen Verbindung erfolgt durch Zugabe entsprechender Mengen an Verbindung zur zu vernetzenden Mischung. Der Einbau der niedermolekularen Verbindung in das Netzwerk erfolgt in einer Menge, die der in der Vernetzungsmischung enthaltenen Menge entspricht.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Makromonomere werden im folgenden detailliert beschrieben.

Durch Variation des Molgewichtes der Makrodiole lassen sich Netzwerke mit unterschiedlichen Vernetzungsdichten (bzw. Segmentlängen) und mechanischen Eigenschaften erzielen. Die kovalent zu vernetzenden Makromonomere weisen bevorzugt ein Zahlenmittel des Molgewichtes, bestimmt durch GPC-Analyse von 2000 bis 30000 g/mol, bevorzugt von 5000 bis 20000 g/mol und insbesondere bevorzugt von 7500 bis 15000 g/mol auf. Die kovalent zu vernetzenden Makromonomere weisen

bevorzugt an beiden Enden der Makromonomerkette eine Methacrylatgruppe auf. Eine derartige Funktionalisierung erlaubt die Vernetzung der Makromonomere durch einfache Photoinitiation (Bestrahlung).

Die Makromonomere sind bevorzugt biostabile oder sehr langsam abbaubare Polyestermakromonomere, insbesondere bevorzugt Polyestermakromonomere auf der Basis von ϵ -Caprolacton oder Pentadecalacton. Andere mögliche Polyestermakromonomere basieren auf Lactideinheiten, Glycolideinheiten, p-Dioxanoneinheiten und deren Mischungen und Mischungen mit ϵ -Caprolactoneinheiten, wobei Polyestermakromonomere mit Caprolactoneinheiten oder Pentadecalactoneinheiten insbesondere bevorzugt sind. Bevorzugte Polyestermakromonomere sind weiterhin Poly(caprolacton-co-glycolid) und Poly(caprolacton-co-lactid). Über das Mengenverhältnis der Comonomere lässt sich die Übergangstemperatur einstellen. Besonders bevorzugt sind auch biostabile Makromonomere auf Basis von Polyethern, Polycarbonaten, Polyamiden, Polystyrol, Polybutylenterephthalat und Polyethylenterephthalat.

Insbesondere bevorzugt sind die erfindungsgemäß einzusetzenden Makromonomere Polyester, Polyether oder Polycarbonate, umfassend die vernetzbaren Endgruppen. Ein insbesondere bevorzugter, erfindungsgemäß einzusetzender Polyester ist ein Polyester auf der Basis von ϵ -Caprolacton oder Pentadecalacton, für den die oben aufgeführten Angaben über das Molgewicht gelten. Die Herstellung eines solchen Polyestermakromonomeren, an den Enden funktionalisiert, bevorzugt mit Methacrylatgruppen, kann durch einfache Synthesen, die dem Fachmann bekannt sind hergestellt werden. Diese Netzwerke, ohne Berücksichtigung der weiteren wesentlichen polymeren Komponente der vorliegenden Erfindung, zeigen semikristalline Eigenschaften und weisen einen Schmelzpunkt der Polyesterkomponente auf (bestimmbar durch DSC-Messungen), der abhängig von der Art der eingesetzten Polyesterkomponente ist und darüber somit auch steuerbar ist. Bekanntermaßen liegt diese Temperatur (T_m) für Segmente basierend auf Caprolactoneinheiten zwischen 30 und 60 °C in Abhängigkeit von der Molmasse des Makromonomers.

Ein bevorzugtes Netzwerk mit einer Schmelztemperatur als Schalttemperatur basiert auf dem Makromonomer Poly(caprolacton-co-glycolid)-dimethacrylat. Das

Makromonomer kann als solches umgesetzt oder mit n-Butylacrylat zum AB-Netzwerk copolymerisiert werden. Die permanente Form des Stents wird durch kovalente Netzknotenpunkte bestimmt. Das Netzwerk zeichnet sich durch eine kristalline Phase aus, deren Schmelztemperatur z.B. durch das Comonomerverhältnis von Caprolacton zu Glycolid gezielt im Bereich von 20 bis 57 °C eingestellt werden kann. n-Butylacrylat als Comonomer kann z.B. zur Optimierung der mechanischen Eigenschaften des Stents verwendet werden.

Ein weiteres bevorzugtes Netzwerk mit einer Glasübergangstemperatur als **Schalttemperatur** wird erhalten aus einem ABA Triblockdimethacrylat als Makromonomer, gekennzeichnet durch einen Mittelblock B aus Polypropylenoxid und Endblöcken A aus Poly(*rac*-lactid). Die amorphen Netzwerke weisen einen sehr breiten Schalttemperaturbereich auf.

Zur Herstellung von Stents mit zwei Formen im Gedächtnis sind Netzwerke mit zwei Übergangstemperaturen geeignet, wie beispielsweise interpenetrierende Netzwerke (IPNs). Das kovalente Netzwerk basiert auf Poly(caprolacton)-dimethacrylat als Makromonomer; die interpenetrierende Komponente ist ein Multiblockcopolymer aus Makrodiolen basierend auf Pentadecalacton (PDL) und ϵ -Caprolacton (PCL) und einem Diisocyanat. Die permanente Form des Materials wird durch die kovalenten Netzknotenpunkte bestimmt. Die beiden Übergangstemperaturen – Schmelztemperaturen der kristallinen Phasen – lassen sich als Schalttemperaturen für jeweils eine temporäre Form nutzen. Die untere Schalttemperatur $T_{\text{trans } 1}$ kann über die Blocklänge des PCLs im Bereich zwischen ca. 30 und 55 °C eingestellt werden. Die obere Schalttemperatur $T_{\text{trans } 2}$ liegt im Bereich von 87 – 95 °C.

Die oben beschriebenen SMP-Materialien basieren im wesentlichen auf Poly- oder Oligoestersegmenten. Diese SMP-Materialien zeigen daher teilweise eine unzureichende Stabilität in physiologischer Umgebung, da die Esterbindungen relativ einfach hydrolytisch abgebaut werden können, obwohl die Stabilität für die meisten Anwendungen, insbesondere bei Stents die nicht über einen sehr langen Zeitraum am Einsatzort verbleiben, ausreichend ist. Derartige Probleme lassen sich allerdings dadurch überwinden, dass die SMP-Materialien stattdessen Segmente auf Basis von Poly- oder Oligoethereinheiten oder Poly- oder Oligocarbonateinheiten umfassen.

Derartige Segmente können beispielsweise auf Poly(ethylenoxid), Poly(propylenoxid) oder Poly(tetramethylenoxid) beruhen.

Weiterhin können zur Herstellung der erfindungsgemäßen Stents photosensitive Netzwerke verwendet werden. Geeignete photosensitive Netzwerke sind amorph und zeichnen sich durch kovalente Netzknoten aus, die die permanente Form des Stents bestimmen. Ein weiteres Merkmal ist eine photoreaktive Komponente bzw. eine durch Licht reversibel schaltbare Einheit, die die temporäre Form des Stents bestimmt.

Im Falle der photosensitiven Polymere wird ein geeignetes Netzwerk verwendet, welches entlang der amorphen Kettensegmente photosensitive Substituenten enthält. Bei UV-Bestrahlung sind diese Gruppen fähig, kovalente Bindungen miteinander einzugehen. Deformiert man das Material und bestrahlt es mit Licht einer geeigneten Wellenlänge λ_1 , wird das ursprüngliche Netzwerk zusätzlich quervernetzt. Aufgrund der Vernetzung erreicht man eine temporäre Fixierung des Materials im deformierten Zustand (Programmierung). Da die Photovernetzung reversibel ist, lässt sich durch erneutes Bestrahlen mit Licht einer anderen Wellenlänge λ_2 die Vernetzung wieder lösen und somit die ursprüngliche Form des Materials wieder abrufen (Wiederherstellung). Ein solcher photomechanischer Zyklus lässt sich beliebig oft wiederholen. Die Basis der photosensitiven Materialien ist ein weitmaschiges Polymernetzwerk, das, wie vorstehend ausgeführt, transparent im Hinblick auf die zur Auslösung der Formveränderung gedachten Strahlung ist, d.h. bevorzugt eine UV-transparente Matrix bildet. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Netzwerke der vorliegenden Erfindung basierend auf Grundlage von niedermolekularen Acrylaten und Methacrylaten, die sich radikalisch polymerisieren lassen, insbesondere C1-C6-(Meth)Acrylate und Hydroxyderivate, wobei Hydroxyethylacrylat, Hydroxypropylmethacrylat, Hydroxypropylacrylat, Poly(ethylenglycol)methacrylat und n-Butylacrylat bevorzugt sind; vorzugsweise werden n-Butylacrylat und Hydroxyethylmethacrylat verwendet.

Als Comonomer zur Herstellung der polymeren Netzwerke der vorliegenden Erfindung wird eine Komponente eingesetzt, die für die Vernetzung der Segmente verantwortlich ist. Die chemische Natur dieser Komponente hängt natürlich von der Natur der Monomere ab.

Für die bevorzugten Netzwerke auf der Basis der oben als bevorzugt beschriebenen Acrylatmonomere sind geeignete Vernetzer bifunktionelle Acrylatverbindungen, die mit den Ausgangsmaterialien für die Kettensegmente geeignet reaktiv sind, so dass sie gemeinsam umgesetzt werden können. Derartige Vernetzer umfassen kurze, bifunktionelle Vernetzer, wie Ethylendiacrylat, niedermolekulare bi- oder polyfunktionelle Vernetzer, oligomere, lineare Diacrylatvernetzer, wie Poly(oxyethylen)diacrylaten oder Poly(oxypropylen)diacrylaten, und verzweigte Oligomere oder Polymere mit Acrylatendgruppen.

Als weitere Komponente umfasst das erfindungsgemäße Netzwerk eine photoreaktive Komponente (Gruppe), die für die Auslösung der gezielt steuerbaren Formveränderung mitverantwortlich ist. Diese photoreaktive Gruppe ist eine Einheit, die durch Anregung mit einer geeigneten Lichtstrahlung, bevorzugt UV-Strahlung zu einer reversiblen Reaktion fähig ist (mit einer zweiten photoreaktiven Gruppe), die zur Erzeugung oder Lösung von kovalenten Bindungen führt. Bevorzugte photoreaktive Gruppen sind solche, die zu einer reversiblen Photodimerisierung fähig sind. Als photoreaktive Komponenten in den erfindungsgemäßen photosensitiven Netzwerken dienen bevorzugt verschiedene Zimtsäureester (Cinnamate, CA) und Cinnamylacrylsäureester (Cinnamylacrylate, CAA).

Es ist bekannt, dass Zimtsäure und ihre Derivate unter UV-Licht von etwa 300 nm unter Ausbildung eines Cyclobutans dimerisieren. Die Dimere lassen sich wieder spalten, wenn mit UV-Licht einer kleineren Wellenlänge von etwa 240 nm bestrahlt wird. Die Absorptionsmaxima lassen sich durch Substituenten am Phenylring verschieben, verbleiben aber stets im UV-Bereich. Weitere Derivate, die sich photodimerisieren lassen, sind 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on (Chalkon), Cinnamylacrylsäure, 4-Methylcoumarin, verschiedene ortho-substituierte Zimtsäuren, Cinnamylloxysilane (Silylether des Zimtalkohols).

Bei der Photodimerisierung von Zimtsäure und ähnlichen Derivaten handelt es sich um eine [2+2] Cycloaddition der Doppelbindungen zu einem Cyclobutanderivat. Sowohl die E- als auch Z-Isomere sind in der Lage, diese Reaktion einzugehen. Unter Bestrahlung läuft die E/Z-Isomerisierung in Konkurrenz zur Cycloaddition ab. Im kristallinen Zustand

ist die E/Z-Isomerisierung jedoch gehindert. Aufgrund der verschiedenen Anordnungsmöglichkeiten der Isomere zueinander sind theoretisch 11 verschiedene stereoisomere Produkte (Truxillsäuren, Truxinsäuren) möglich. Der für die Reaktion erforderliche Abstand der Doppelbindungen zweier Zimtsäuregruppen beträgt etwa 4 Å.

Die Netzwerke zeichnen sich durch die folgenden Eigenschaften aus:

Insgesamt sind die Netzwerke gute SMP-Materialien, mit hohen Rückstellwerten, d.h. die ursprüngliche Form wird auch bei mehrfachem Durchlaufen eines Zyklus an Formänderungen zu einem hohen Prozentsatz, üblicherweise oberhalb von 90%, erneut erhalten. Dabei tritt auch kein nachteiliger Verlust an mechanischen Eigenschaftswerten auf.

Zur Steigerung der Hämkompatibilität kann die chemische Struktur der erfindungsgemäß eingesetzten SMP-Materialien modifiziert werden, z.B. durch den Einbau der oben genannten Poly- oder Oligoethereinheiten.

Verarbeitung der Polymere zu Stents

Zur Verarbeitung von thermoplastischen Elastomeren zu Stents beispielsweise in Form einer Hohlröhre o. ä. (Figur 1) können alle üblichen polymertechnischen Methoden wie Spritzguß, Extrusion, Rapid Prototyping u.s.w. angewandt werden, die dem Fachmann bekannt sind. zusätzlich können Fertigungsverfahren wie Laser-Cutting eingesetzt werden. Im Falle der thermoplastischen Elastomere können verschiedene Designs durch ein Ausspinnen in Mono- oder Multifilament-Fäden mit anschließender Verwebung zu einen zylinderförmigen Netz mit Maschenstruktur realisiert werden.

Bei der Herstellung von Stents aus Polymernetzwerken muß beachtet werden, dass die Form in der die Vernetzungsreaktion der Makromonomere erfolgt, der permanenten Form des Stents entspricht (Formgussverfahren mit anschließender Härtung). Speziell die erfindungsgemäßen Netzwerkmaterialien bedürfen daher zur weiteren Verarbeitung spezieller Fräs- und Schneidemethoden. Hierbei empfiehlt sich die Perforation bzw. das Schneiden beispielsweise einer Röhre mit Hilfe von LASER-Licht geeigneter Wellenlänge. Mit Hilfe dieser Technik – im speziellen bei der Kombination von CAD und

gepulsten CO₂ oder YAG-Lasern - können Formen bis zu einer Größe von 20 µm herab gearbeitet werden, ohne dass das Material einer hohen thermischen Belastung (und damit unerwünschten Nebenreaktionen an der Oberfläche) ausgesetzt wird. Alternativ empfiehlt sich eine spanabhebende Weiterverarbeitung zum einsatzfähigen Stent.

Die zweite Ausführungsform wird erhalten durch Beschichten bzw. Einbetten eines konventionellen Materials (siehe oben) in ein SMP-Material durch ein geeignetes Verfahren.

Die erforderlichen mechanischen Eigenschaften eines Stents hängen vom Einsatzort ab und erfordern ein angepasstes Design. Wird der implantierte Stent starken mechanischen Verformungen ausgesetzt, ist eine sehr hohe Flexibilität erforderlich, ohne dass der Stent bei den Bewegungen kollabiert. Prinzipiell ist hier das „wire coil design“ besser geeignet. In anderen Bereichen tiefergelegener Organe, wird der Stent weniger durch Verformungen mechanisch belastet, sondern eher durch einen relativ hohen Außendruck. Ein hierfür geeigneter Stent muß sich durch hohe radiale Kräfte auf das umliegende Gewebe auszeichnen. Hier erscheint das „slotted tube design“ besser geeignet. Röhren mit Perforationen ermöglichen den Einstrom von Flüssigkeiten aus dem umliegenden Gewebe in den Stent (Drainage).

Insbesondere im Stand der Technik gab es immer wieder Probleme bei Blutgefäßen mit kleinen Durchmessern, da die bekannten Stents für solche Gefäße zu wenig flexibel und anpassbar sind. Die Stents der vorliegenden Erfindung jedoch ermöglichen auch einen sicheren Einsatz in solchen Gefäßen, da die überlegenen elastischen Eigenschaften der SMP-Materialien, d.h. hohe Elastizität bei kleinen Auslenkungen und hohe Festigkeit bei großer Ausdehnung, das Gefäß schützt, beispielsweise bei pulsatilen Bewegungen der Arterien.

Da bei Stents die im nicht-vaskulären Bereich eingesetzt werden sollen Drainage-Effekte im Vordergrund stehen, bietet sich für derartige Stents insbesondere ein Design mit eingebettetem konventionellen Grundgerüst an, oder ein Design im wesentlichen aus SMP-Material (perforierte Röhre oder Netzkörper), da bei diesen am einfachsten die für die Drainage notwendige Durchlässigkeit für Flüssigkeit gegeben ist, bei gleichzeitig ausreichender mechanischer Festigkeit.

Funktionalisierung der Stents

Zur leichteren Einführung des Stents kann dieser ggf. mit einem Coating, das die Gleitfähigkeit erhöht, ausgerüstet werden (z.B. Silicone oder Hydrogele).

Weitere Möglichkeiten zur Verbesserung der Hämokompatibilität umfassen die Möglichkeit, dass eine Beschichtung vorgesehen wird (die dazu erforderlichen Materialien sind dem Fachmann bekannt) oder es kann eine Mikrostrukturierung der Oberfläche vorgenommen werden. Geeignete Verfahren zur Oberflächenmodifikation sind beispielsweise die Plasmapolymersation und Pfropfpolymerisation.

Zur leichteren Lokalisierung des Stents durch bildgebende diagnostische Verfahren kann der Formgedächtniskunststoff mit einem geeigneten Röntgen-Kontrastmittel (bspw. BaSO_4) verblendet werden. Eine weitere Möglichkeit besteht im Einbau von Metallfäden (bspw. Edelstahl) in den Stent. Diese Metallfäden dienen hierbei nicht zur Stabilisierung (sondern zur Lokalisierung); es ist deren ausschließliche Aufgabe den Röntgenkontrast zu erhöhen. Eine dritte Möglichkeit besteht in der Verblendung mit Metallen, die neben ihres hohen Röntgenkontrasts noch virostatistische, fungizide oder bakterizide Eigenschaften (bspw. Nano-Silber) besitzen. Eine weitere Alternative in dieser Hinsicht ist der Einbau von röntgenopaken Chromophoren wie z.B. Trijodbenzol-Derivate in die SMP-Materialien selbst.

In einer weiteren Ausführungsform kann das SMP mit anorganischen Nanopartikeln compoundingiert werden. Beispiele sind Partikel aus Magnesium oder Magnesium-Legierungen oder Magnetit. Geeignet sind auch Partikel aus Carbon. Derartig funktionalisierte SMP können in einem oszillierendem elektrischen Feld aufgeheizt werden, um den Formgedächtniseffekt auszulösen.

Der erfindungsgemäße Stent kann weiterhin mit einer Reihe von therapeutisch wirksamen Substanzen beladen sein, welche den Heilungsprozess unterstützen, die Restenose des Stents unterdrücken oder auch Folgeerkrankungen verhindern. Im Speziellen können eingesetzt werden:

- Entzündungshemmende Wirkstoffe (bspw. Ethacridinlactat)

- Schmerzlindernde Wirkstoffe (bspw. Acetylsalicylsäure)
- Antibiotische Wirkstoffe (bspw. Enoxacin, Nitrofurantoin)
- Wirkstoffe gegen Viren, Pilze (bspw. Elementares Silber)
- Antithrombische Wirkstoffe (bspw. AAS, Clopidogrel, Hirudin, Lepirudin, Desirudin)
- Cytostatische Wirkstoffe (bspw. Sirolimus, Rapamycin, oder Rapamune)
- Immunosuppressive Wirkstoffe (bspw. ABT-578)
- Wirkstoffe zur Herabsetzung der Restenose (bspw. Taxol, Paclitaxel, Sirolimus, Actinomycin D)

Der erfindungsgemäße Stent kann auf unterschiedliche Art und Weise mit Wirkstoffen beladen werden.

Die Wirkstoffe können entweder direkt mit dem Kunststoff verblendet oder als Coating auf den Stent aufgebracht werden.

Derartige Stents können auch im Bereich Gentherapie eingesetzt werden.

Wird das Material des Stents direkt mit den Wirkstoffen verblendet, so kann der Wirkstoff entweder abbaukontrolliert oder diffusionskontrolliert freigesetzt werden. Im Falle der abbaukontrollierten Freisetzung ist die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffes aus der Matrix langsamer als die Abbaugeschwindigkeit des Polymeren. Liegt dieser Fall vor, so wird der Wirkstoff vorteilhaft entweder in eine abbaubare Beschichtung, welche den Stent umgibt oder direkt in das Polymermaterial eingebettet. Im Falle der diffusionskontrollierten Freisetzung ist die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffes aus der Matrix schneller als die Abbaugeschwindigkeit des Polymeren. Hierbei wird der Wirkstoff stetig über die Zeit von der Matrix abgegeben.

Als dritte Möglichkeit kann der Wirkstoff in die Poren eines porösen Formgedächtniskunststoffs eingebracht werden. Nach Beladung mit dem Wirkstoff, werden die Poren des Materials geschlossen und der Stent wie oben beschrieben an den Wirkort gebracht. Durch einen geeigneten externen Stimulus (Wärme oder Einstrahlung von Licht) werden die Poren geöffnet und der Wirkstoff schlagartig freigesetzt. Für diese Anwendung ist im Besonderen ein Formgedächtniskunststoff

geeignet, welcher zwei Formen im Gedächtnis hat; hierbei ist eine der Formen für die Formänderung des Stents, die zweite Form des Stents für die Öffnung der Poren verantwortlich.

Werden die Wirkstoffe in das Material des erfindungsgemäßen Stents eingebracht, so erfolgt die Freisetzung der Wirkstoffe nachdem der Stent implantiert wurde. Hierbei geht die Freisetzung des Wirkstoffes mit dem Abbau des Stents einher; daher ist zu beachten, dass die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffes aus dem Stent geringer sein muss als die Abbaugeschwindigkeit des Material des Stents und dass die mechanische Stabilität des Stents durch diesen Abbau nicht beeinträchtigt wird.

In derartigen Ausführungsformen kann beispielsweise der Stent mehrere SMP-Materialien umfassen, z.B. eins zur Sicherung der Stabilität/Integrität des Stents und eins, beschichtet auf der Oberfläche des Stents und enthaltend die Wirkstoffe.

Im speziellen kommen folgende Einsatzgebiete in Frage

Iliac stents

Diese sind 10-120 mm lang, meist 40-60 mm. Werden im Bauchbereich eingesetzt. Oft werden üblicherweise 2 Stents verwendet, da der Einsatz von langen Stents schwierig ist. Die Stents der vorliegenden Erfindung zeichnen sich jedoch durch eine gute Flexibilität aus und ermöglichen eine sehr schonende minimalinvasive Applikation und Entfernung, so dass die Stents der vorliegenden Erfindung auch in Längen eingesetzt werden können, die im Stand der Technik für nicht machbar gehalten werden.

Renal stents

Hier ist eine hohe radiale Stärke erforderlich, wegen hoher elastischer Belastung in der Nieren-Arterie, die gegebenenfalls eine erhöhte mechanische Verstärkung des Stents nötig macht. Hier ist entweder das "slotted tube Design" geeignet oder aber der Einsatz von konventionellen Stents, beschichtet mit oder eingebettet in die SMP-Materialien. Beide Ausführungsformen erlauben die Verwendung von radioopaken Markern. Hier kommt es weiter darauf an, eine sichere Installation des Stents auf dem Ballon des Katheters und eine Präzision beim Einsetzen zu gewährleisten. Aufgrund unterschiedlicher Anatomie der Lebewesen sind hier angepasste, variable Längen und

Durchmesser notwendig. Weiterhin empfiehlt sich die Kombination mit distalem Schutzdevice oder einem Plaque-Filter.

Karotis-Stents (Halsschlagader)

- Ein langer Stent kann hier eingesetzt werden, um die bisherige Technik der Kombination zweier Stents zu vermeiden.
- Ist auch an Gefäßgabelungen einsetzbar
- Optimale Anpassung an verschiedene Durchmesser möglich
- Netzwerk mit engen Maschen wünschenswert und realisierbar (s.o.), da Filterfunktion u. U. notwendig zur Vermeidung des Eintrags von Blutgerinnsel ins Gehirn (Plaque-Filterfunktion).
- Stent muss druckstabil sein, das u. U. von außen Druck aufgebaut werden könnte, dabei soll der Stent nicht kollabieren;

Femoral-popliteal Stents (Hüfte-Knie)

Hier ist eine hohe radiale Stärke wegen hoher elastischer Belastung im Blutgefäß, die gegebenenfalls eine erhöhte mechanische Verstärkung des nötig macht. Hier ist das "slotted tube Design" eher geeignet (ggf. unter Einsatz eines konventionellen Gerüsts), insbesondere kann hier auch die Verwendung zweier langer Stents angedacht werden.

Coronale Stents

- Wire Coil Design.
- Atraumatisches Einbringen ohne abrasive Effekte hier eine unerlässliche Bedingung und mit den Stents der vorliegenden Erfindung möglich.

Design nichtvaskulärer Stents

Die wesentlichen Einsatzgebiete sind der gesamte Magen-Darm-Trakt, Luft- und Speiseröhre, Gallengang, Harnleiter, Harnröhre und Eileiter. Dementsprechend kommen Stents in den unterschiedlichsten Größen zum Einsatz. Die unterschiedlichen pH-Werte der Körperflüssigkeiten und das Auftreten von Keimen müssen im Stent-Design individuell berücksichtigt werden.

Unabhängig vom Einsatzort werden nicht-vaskuläre Stents im wesentlichen zur Drainage von Körperflüssigkeiten wie Gallensaft, Bauchspeicheldrüsensaft oder Urin eingesetzt. Daher empfiehlt sich ein Design eines perforierten Schlauchs, der zum einen die aus dem Hohlraum abzutransportierende Flüssigkeit sicher abführen kann, auf der anderen Seite jedoch über die komplette Strecke die Flüssigkeit aufnimmt. Weiterhin muss das verwendete Polymermaterial eine hohe Flexibilität aufweisen, um einen Tragekomfort sicherzustellen. Zur besseren Identifikation bei röntgenographischen Untersuchungen kann das Ausgangsmaterial mit Röntgenkontrastmitteln wie Bariumsulfat geblendet werden oder es werden röntgenopake Chromophore in die SMP-Materialien eingebaut, z.B. durch Einpolymerisieren geeigneter Monomere. Wenn Stents in Gebieten eingesetzt werden sollen, in denen Keime vorkommen, kann die Einarbeitung von antibiotischen Wirkstoffen in das Material sinnvoll sein.

Die insbesondere im urethralen Bereich häufig auftretende Verkrustung der Stents kann durch geeignete Beschichtung oder Oberflächenmodifikation vermindert werden.

Die Fixierung des Stents hängt im Wesentlichen vom Einsatzort ab. Im Falle eines urethralen Stents findet sich das proximale Ende im Nierenbecken, das distale in der Harnblase oder auch außerhalb des Körpers. Hierbei formt das proximale Ende des nach Abschluss der Expansion im Nierenbecken eine Schlaufe und so sichert so einen Halt.

Eine andere Möglichkeit zur Fixierung von Stents besteht darin, dass der Stent sich über radiale Kräfte nach außen hin fest an das umliegende Gewebe andrückt oder Anker-Elemente enthält, die der Fixierung dienen.

Im Falle von Gallen- oder Nierenstents ist eine atraumatische Platzierung und Entfernung eine unerlässliche Bedingung. Insbesondere muss hier bei der Platzierung sichergestellt sein, dass das Gewebe nicht durch abrasive Effekte in Mitleidenschaft gezogen wird und so Entzündungen hervorgerufen werden. Daher besitzt ein Stent, der in diesem Bereich eingesetzt wird, keinerlei zurückhaltende Elemente, die das Gewebe verletzen könnten.

Beispiele geeigneter Materialien, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können, sind im folgenden exemplarisch dargelegt:

Beispiele für Multiblockcopolymere

Das Multiblockcopolymer wurde aus Makrodiolen basierend auf Pentadecalacton (PDL) und ϵ -Caprolacton (PCL) und einem Diisocyanat hergestellt. PDL gibt den Anteil an Pentadecalacton im Multiblockcopolymer an (ohne Berücksichtigung der Diisocyanatverbrückungen) sowie das Molgewicht der Polypentadecalactonsegmente. PCL gibt die entsprechenden Angaben für Caprolactoneinheiten an.

Beispiel	PDL	PCL	Molgewicht M _n des Polyester- urethans	E-Modul (70°C / MPa)	Zugfestigkeit (MPa)
1	100 Gew.-% / 10000 g/mol		192000	17	18
2	22 Gew.-% / 10000 g/mol	78 Gew.-% / 10000 g/mol	120000	1,4	5
3	41 Gew.-% / 10000 g/mol	59 Gew.-% / 10000 g/mol	196000	3	10
4	60 Gew.-% / 10000 g/mol	40 Gew.-% / 10000 g/mol	176000	7	8
5	80 Gew.-% / 10000 g/mol	20 Gew.-% / 10000 g/mol	185000	8,5	7
6	40 Gew.-% / 2000 g/mol	60 Gew.-% / 4000 g/mol	86000	3,5 35 (RT)	4,5 23 (RT)
7	50 Gew.-% / 3000 g/mol	50 Gew.-% / 10000 g/mol	75000	1,5 70 (RT)	1,6 24 (RT)
8	40 Gew.-% / 3000 g/mol	60 Gew.-% / 10000 g/mol	62000	3 45 (RT)	9 30 (RT)

Die mechanische Eigenschaften in Abhängigkeit von der Temperatur für Beispiel 8 sind wie folgt:

T (°C)	Bruchdehnun g (%)	E-Modul (MPa)	Zugfestigkeit (MPa)
22	900	45	30
37	1000	25	30
50	1000	12	20
55	1050	7	15
60	1050	3	10
65	1000	3	10
70	1000	3	9
75	1000	3	7
80	1000	1,5	3

Beispiele für polymere Netzwerke

Geeignete polymere Netzwerke werden erhalten durch die Copolymerisation eines Makrodimeacrylats, basierend auf Glycolid- und ϵ -Caprolacton-Einheiten, mit n-Butylacrylat. Der Gewichtsanteil an Glycolid im Makrodimeacrylat beträgt 9 Gew.-% (bzw. 11 Gew.-% in Beispiel 13). Die Molgewichte der Makrodimeacrylate betragen etwa 10000 – 11000 g/mol.

Beispiel	Gew.-% Butylacrylat im Netzwerk Bestimmt durch ¹³ C-NMR	E-Modul (MPa)	Bruchdehnung %
9	17	11	271
10	28	8,1	422
11	41	6,4	400
12	56	6,5	399
13	18	8,8	372

Beispiele für amorphe polymere Netzwerke

Die amorphen Netzwerke wurden aus ABA Triblockdimethacrylaten hergestellt, wobei A für Segmente aus Poly(*rac*-lactid) und B für Segmente aus ataktischem Poly(propylenoxid) ($M_n = 4000$ g/mol) steht.

Beispiel	M_n [H-NMR] ABA Triblock- dimethacrylat (g/mol)	Gew.-% A	T_g1 (DSC) (°C)	T_g2 (DSC) (°C)	Methacry- lierungsgrad (%) **	PD [GPC] ABA- Triblock- Diole
14	6400	38	*	*	77	1,4
15	6900	42	10	36	100	1,1
16	8000	50	-41	-	64	1,3
17	8500	53	-50	19	56	1,7
18	8900	55	-59	16	99	1,4
19	10300	61	-60	1	115	2,3

PD = Polydispersität

*Probe polymerisierte bei der DSC-Messung

**Werte über 100 sind auf Verunreinigung zurückzuführen

Die polymeren amorphen Netzwerke wurden im Hinblick auf ihre weiteren thermischen und mechanischen Eigenschaften untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst.

Beispiel	T_g1 (°C)	T_g2 (°C)	E-Modul bei 22°C (MPa)	Bruchdehnung bei 22°C (%)	Reißspannung bei 22 °C (MPa)
14	-51	7	1,24	128	1,43
15	-60 (-43*)	4 (11*)	2,02	71	0,94
16	-46	n. d.	1,38	218	2,18
17	-50	15	4,17	334	5,44
18	-59 (-45*)	7 (33*)	4,54	110	1,89
19	-62 (-49*)	29 (43*)	6,37	210	3,92

*bestimmt durch DMTA; n. d. – nicht detektierbar

Beispiel	Form- fixierung (%)	Rückstell- verhältnis nach 5 Zyklen (%)*	Temperatur intervall des Übergangs (°C)	Start- temperatur des Übergangs (°C)	End- temperatur des Übergangs (°C)
14	92,9	87,5	27	-2	25
15	96,0	94,1	37	2	39
16	92,0	102,2	29	16	45

*thermischer Übergang bei $T_g/2$

Beispiele für photosensitive Netzwerke

10 mmol n-Butylacrylat (BA), ein Zimtsäureester (0,1 - 3 mmol) und ggf. 2 mmol Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) werden in einem Glaskolben vermischt. Zur Mischung werden 1 mol% AIBN und 0,3 mol% Poly(propylenglycol)dimethacrylat ($M_n = 560$) hinzugefügt. Die Mischung wird mit einer Spritze in eine Form aus zwei silylierten Objektträgern, zwischen denen sich ein Teflondichtring einer Dicke von 0,5 mm befindet, gefüllt. Die Polymerisation der Mischung erfolgt 18 Stunden bei 80 °C.

Die Form in der die Vernetzung erfolgt entspricht der permanenten Form. Die Mischung lässt sich auch in beliebigen anderen Formen vernetzen.

Nach der Polymerisation wird das Netzwerk aus der Form gelöst und mit 150 mL Hexan-Fraktion bedeckt. Dann wird nach und nach Chloroform zugegeben. Dieses Lösungsmittelgemisch wird innerhalb von 24 Stunden mehrmals ausgetauscht, um niedermolekulare und unvernetzte Bestandteile herauszulösen. Abschließend wird das Netzwerk mit Hexan-Fraktion gereinigt und im Vakuum bei 30 °C über Nacht getrocknet. Das Gewicht der extrahierten Probe relativ zum vorherigen Gewicht entspricht dem Gelgehalt. Die beiden nachfolgenden Tabellen zeigen die Mengen der verwendeten Monomere sowie die Quellung Q der Netzwerke in Chloroform und deren Gelgehalt G.

Nr.	Monomergehalt der Mischung (mmol)						Q (%)	G (%)
	BA	HEMA-CA	HEA-CA	HPMA-CA	HPA-CA	PEGMA-CA		
1A	10	0,25	-	-	-	-	720	97,2
1B	10	0,5	-	-	-	-	550	94,9
1C	10	1	-	-	-	-	400	91,6
2A	10	-	0,1	-	-	-	620	89,0
2B	10	-	0,25	-	-	-	900	96,2
2C	10	-	0,5	-	-	-	680	95,7
2D	10	-	1	-	-	-	1320	96,5
2E	10	-	2	-	-	-	1320	96,5
3A	10	-	-	0,25	-	-	950	98,7
3B	10	-	-	0,5	-	-	650	93,4
3C	10	-	-	1	-	-	450	98,4
4A	10	-	-	-	0,25	-	830	95,9
4B	10	-	-	-	0,5	-	700	98,1
4C	10	-	-	-	1	-	550	94,3
5A	10	-	-	-	-	0,25	600	98,2
5B	10	-	-	-	-	0,5	550	97,3
5C	10	-	-	-	-	1	530	92,4

BA = Butylacrylat; Zimtsäureester: CA = Zimtsäure; HEMA = Hydroxyethylmethacrylat;
 HEA = Hydroxyethylacrylat; HPMA = Hydroxypropylmethacrylat; HPA =
 Hydroxypropylacrylat; PEGMA = Poly(ethylenglycol)methacrylat

In einer weiteren Serie wird den binären Polymersystemen zusätzlich ein Anteil von 2 mmol Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) zugefügt, da durch dieses Comonomer eine weitere Möglichkeit zur Kontrolle der mechanischen Eigenschaften der Polymernetzwerke zu erwarten ist.

Nr.	Monomergehalt der Mischung (mmol)							Q (%)	G (%)
	BA	HEMA	HEMA-CA	HEA-CA	HPMA-CA	HPA-CA	PEGMA-CA		
6A	10	2	1	-	-	-	-	370	95,5
6B	10	2	2	-	-	-	-	350	99,2
6C	10	2	3	-	-	-	-	420	96,8
7A	10	2	-	1	-	-	-	390	98,5
7B	10	2	-	2	-	-	-	300	92,8
7C	10	2	-	3	-	-	-	250	96,4
8A	10	2	-	-	1	-	-	240	94,4
8B	10	2	-	-	2	-	-	310	92,3
8C	10	2	-	-	3	-	-	310	92,9
9A	10	2	-	-	-	1	-	450	94,7
9B	10	2	-	-	-	2	-	360	82,7
9C	10	2	-	-	-	3	-	380	80,2
10A	10	2	-	-	-	-	1	1300	83,4
10B	10	2	-	-	-	-	2	1450	83,8
10C	10	2	-	-	-	-	3	2150	84,8

Herstellung der interpenetrierenden Netzwerke IPN

n-Butylacrylat wird mit 3 Gew.-% (0,6 mol%) Poly(propylenglykol)dimethacrylat (Molgewicht 560 g/mol) in Gegenwart von 0,1 Gew.-% AIBN wie oben beschrieben vernetzt. Der Film wird anschließend in THF gequollen, um unverbrauchtes Monomer herauszulösen, und dann wieder getrocknet. Dann lässt man den Film in einer Lösung des sternförmigen photoreaktiven Makromonomers in THF (10 Gew.-%) aufquellen und anschließend wieder trocknen. Die Beladung des Netzwerks mit der photoreaktiven Komponente beträgt dann etwa 30 Gew.-%.

Herstellung der sternförmigen photosensitiven Makromonomere

Sternförmiges Poly(ethylenglycol) mit 4 Armen (Molgewicht 2000 g/mol) wird in trockenem THF und Triethylamin gelöst. Dazu wird langsam in trockenem THF gelöstes Cinnamyliden acetylchlorid getropft. Das Reaktionsgemisch wird für 12 Stunden bei Raumtemperatur, dann für 3 Tage bei 50 °C gerührt. Ausgefallene Salze werden abfiltriert, das Filtrat aufkonzentriert und das erhaltene Produkt mit Diethylether gewaschen. H-NMR Messungen ergeben einen Umsatz von 85 %. UV-spektroskopisch weist das Makromonomer vor der Photoreaktion ein Absorptionsmaximum bei 310 nm, nach der Photoreaktion bei 254 nm auf.

Die polymeren amorphen Netzwerke wurden im Hinblick auf ihre weiteren thermischen und mechanischen Eigenschaften untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Nr.	T _g (°C)	E-Modul E bei RT (MPa)	Zugfestigkeit σ_r bei RT (MPa)	Bruchdehnung ε_r bei RT (%)
1A	-40,8	0,54	0,24	45
1B	-34,5	1,10	0,21	15
1C	-21,2	1,77	0,24	10
2A	-46,1	0,29	1,00	20
2B	-40,3	0,22	0,15	20
2C	-35,6	0,94	0,18	20
2D	-19,9	1,69	0,42	20
2E	-10,9	4,22	0,12	35
3A	-30,6	0,56	0,15	30
3B	-22,8	0,90	0,31	35
3C	-18,6	2,39	0,44	25
4A	-40,5	0,54	0,18	35
4B	-34,9	1,04	0,24	25
4C	-24,9	1,88	0,35	25
5A	-38,8	0,36	0,08	20
5B	-36,5	1,44	0,10	15
5C	-29,6	1,41	0,22	6

Nr.	T _g (°C)	E-Modul E bei RT (MPa)	Zugfestigkeit σ_r bei RT (MPa)	Bruchdehnung ε_r bei RT (%)
6A	-10,0	1,80	0,34	25
6B	2,2	11,52	2,48	35
6C	16,1	120,69	9,66	15
7A	-11,4	2,67	0,51	25
7B	7,3	9,71	2,26	30
7C	12,6	39,78	5,28	25
8A	-11,9	2,35	0,83	45
8B	6,6	25,02	5,17	50
8C	10,4	139,9	13,06	15
9A	3,5	1,53	0,53	50
9B	8,5	14,04	4,55	60
9C	13,9	32,42	6,42	50
10A	-27,4 25,7	1,40	0,29	30
10B	-23,6 52,8	2,41	0,67	25
10C	-20,0 56,6	4,74	0,96	25
11A *	-46,5	0,15	> 1,60	> 2000
12A ** vor Bestrahlung	-45,0	0,17	1,0 – 1,5	300 - 500
12A ** nach Bestrahl.	-40,0	0,20	0,5 – 0,9	30 - 100

* Netzwerk aus n-Butylacrylat; 0,3 mol% Vernetzer; ohne photoreaktive Komponente

** IPN; 0,6 mol% Vernetzer, physikalisch beladen mit photoreaktiver Komponente

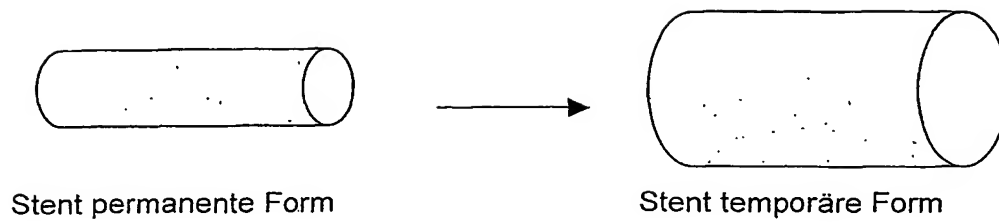
Die Formgedächtniseigenschaften wurden in zyklischen photomechanischen Experimenten bestimmt. Hierzu wurden ausgestanzte, hantelförmige 0,5 mm dicke Folienstücke mit einer Länge von 10 mm und einer Breite von 3 mm verwendet.

Patentansprüche

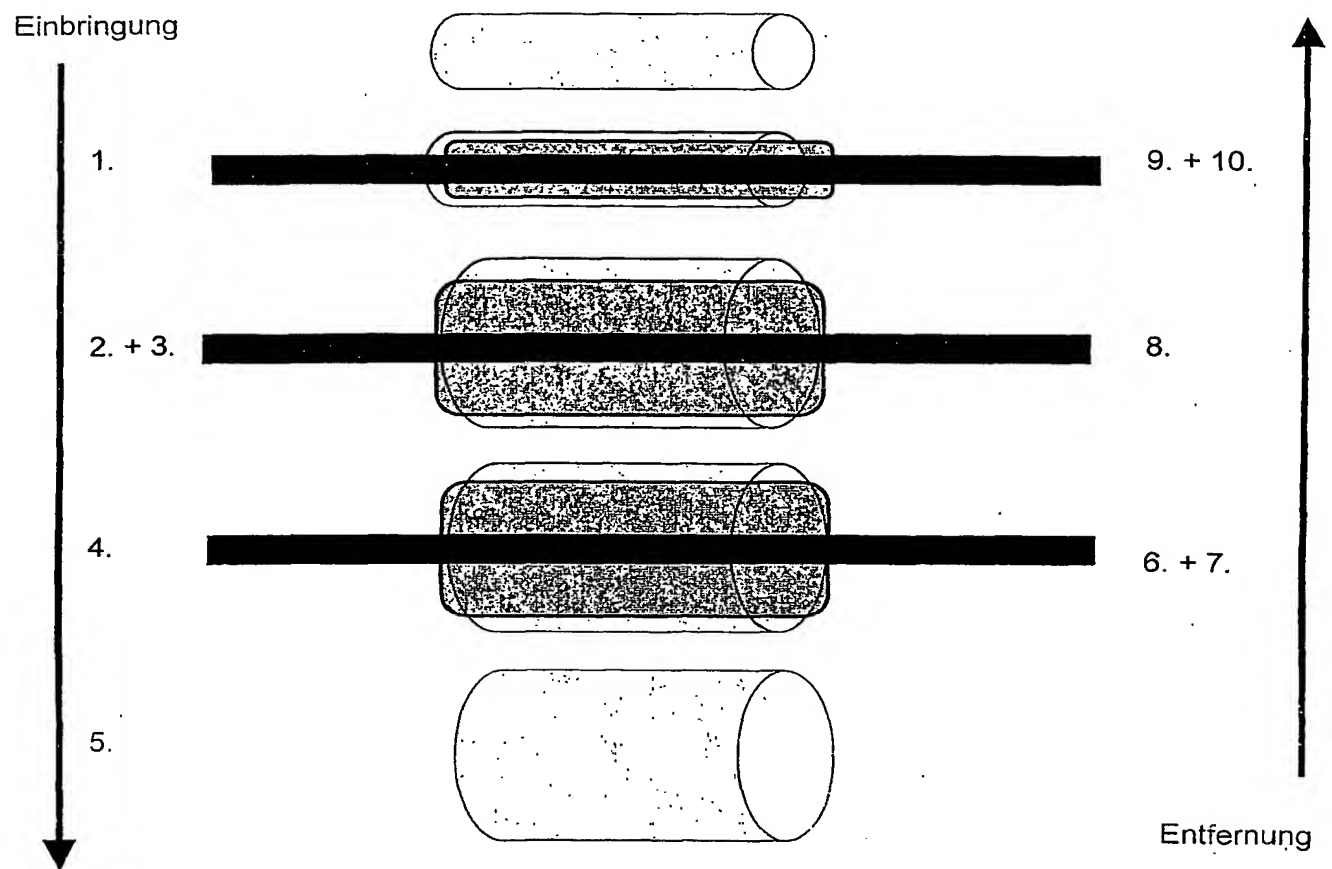
1. Stent, umfassend ein SMP-Material, zum Einsatz im nicht-vaskulären oder vaskulären Bereich.
2. Stent nach Anspruch 1, wobei der Stent ein Grundgerüst aus einem Metall aufweist, beschichtet mit dem SMP-Material, bevorzugt ein SMP-Material mit einer oder zwei Formen im Gedächtnis.
3. Stent nach einem der vorstehenden Ansprüche, weiter umfassend zusätzliche Additive, ausgewählt unter Röntgenkontrastmaterialien und medizinisch wirksamen Verbindungen.
4. Stent nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das SMP-Material ausgewählt ist unter polymeren Netzwerken, thermoplastischen SMP-Materialien, Kompositmaterialien oder Blends.
5. Stent nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das SMP-Material ausgewählt ist unter SMP-Materialien, bei denen der SMP-Effekt thermisch induziert wird, photoinduziert wird und/oder wobei das SMP-Material biokompatibel und/oder hämokompatibel ist.
6. Stent nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das SMP-Material Werte für E-Modul von 0,5 bis 50 MPa aufweist und/oder eine Reißdehnung von 100 bis 1200% und/oder eine Rückstellfixierung von mehr als 90%, bevorzugt mehr als 92%, stärker bevorzugt mehr als 95% und insbesondere bevorzugt mehr als 98%, und/oder ein Rückstellverhältnis nach 5 Zyklen im thermomechanischen Experiment von mehr als 90%, bevorzugt mehr als 92%, stärker bevorzugt mehr als 95% und insbesondere bevorzugt mehr als 98%.
7. Stent nach Anspruch 5, wobei das Netzwerk Caprolactoneinheiten, Pentadecalactoneinheiten, Ethylenglykoleinheiten, Propylenglykoleinheiten, Milchsäureeinheiten und/oder Glykolsäureeinheiten enthält.

8. Stent nach Anspruch 6, wobei das Netzwerk aus vernetzten Caprolactonmakromonomeren besteht.
9. Verfahren zur Herstellung eines stents nach einem der vorstehenden Ansprüche, umfassend die Verarbeitung des SMP-Materials zu einem Stent durch Extrusionsverfahren, Beschichtungsverfahren, Formgussverfahren oder Spinn- und Webverfahren.
10. Kit, umfassend einen Stent nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 und zusätzlich einen temperierbaren Ballonkatheter und/oder einen Ballonkatheter mit einem Lichtleiter.
11. Verfahren zur minimalinvasiven Implantation eines Stents, umfassend die folgenden Schritte:
 - Platzieren eines Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 7 auf einen temperierbaren Ballonkatheter oder einen Ballonkatheter mit einem Lichtleiter,
 - Einführen des so platzierten Stents an die gewünschte Stelle,
 - Erwärmen des Stents durch Einführen eines erwärmenden Mediums in den Katheter,
 - Dehnen des Stents um so die Programmierung des SMP-Materials vorzunehmen,
 - Einführen eines Kühlmediums in den Katheter, um den Stent im gedehnten Zustand zu fixieren, oder Einbringen von Licht (bevorzugt UV-Licht) einer geeigneten Wellenlänge, um den Stent im gedehnten Zustand zu fixieren,
 - Entfernen des Ballonkatheters.
12. Verfahren zur Entfernung eines implantierten Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 7, umfassend die folgenden Schritte, bevorzugt nach der Implantation nach Anspruch 10:
 - Einführen eines Ballonkatheters an den Implantationsort,
 - Einführen eines Wärmemediums in den Ballonkatheter, um den Stent zu erwärmen oder Einbringen von Licht einer geeigneten Wellenlänge,

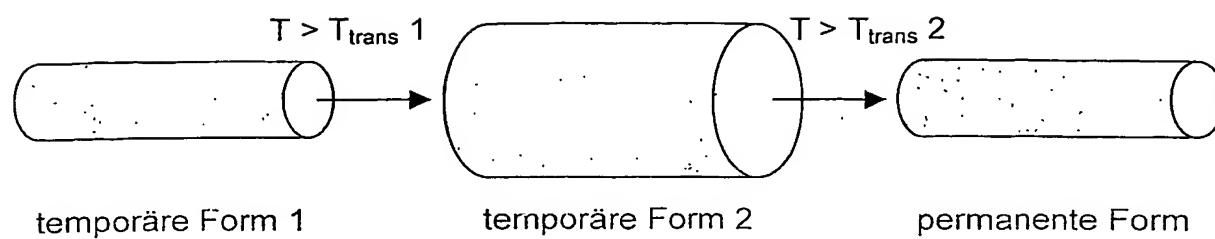
- Auslösen des Form-Gedächtnis-Effekts durch die Erwärmung bzw. die Lichteinwirkung, so dass der Stent aus seiner temporären Form in die permanente Form überführt wird,
 - ausführen des Ballonkatheters, zusammen mit dem Stent.
13. Verfahren nach Anspruch 11, weiter umfassend die Stufe der Einführung eines Kühlmediums, nach der Einführung des Wärmemediums, um den Stent in der permanenten Form abzukühlen, vor dem Ausführen.
14. Verfahren zur minimalinvasiven Implantation eines Stents, wobei der Stent ein SMP-Material mit zwei Formen im Gedächtnis ist, umfassend die folgenden Schritte:
- Platzieren eines Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 7 auf einen temperierbaren Ballonkatheter oder einen Ballonkatheter mit einem Lichtleiter, wobei das SMP-Material in der ersten temporären Form vorliegt,
 - Einführen des so platzierten Stents an die gewünschte Stelle,
 - Erwärmen des Stents durch Einführen eines erwärmenden Mediums in den Katheter oder Einbringen von Licht einer geeigneten Wellenlänge, um die zweite temporäre Form zu erhalten,
 - Entfernen des Ballonkatheters.
15. Verfahren zur Entfernung eines implantierten Stents, wobei der Stent ein SMP-Material mit zwei Formen im Gedächtnis umfasst, umfassend die folgenden Schritte, bevorzugt nach der Implantation nach Anspruch 13:
- Einführen eines Ballonkatheters an den Implantationsort,
 - Einführen eines Wärmemediums in den Ballonkatheter, um den Stent zu erwärmen oder Einbringen von Licht einer geeigneten Wellenlänge,
 - Auslösen des Form-Gedächtnis-Effekts durch die Erwärmung bzw. die Lichteinwirkung, so dass der Stent aus seiner zweiten temporären Form in die permanente Form überführt wird,
 - ausführen des Ballonkatheters, zusammen mit dem Stent.



Figur 1



Figur 2



Figur 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/006262

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61F2/06 A61L27/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61F A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/142119 A1 (SEWARD KIRK P ET AL) 3 October 2002 (2002-10-03)	1, 2, 5, 9, 10
Y	paragraph '0076! - paragraph '0080!; figures 11-13	3, 4, 6-8
Y	WO 99/42147 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 26 August 1999 (1999-08-26) the whole document	3, 4, 6-8
Y	WO 99/42528 A (MNEMOSCIENCE GMBH ; LANGER ROBERT S (US)) 26 August 1999 (1999-08-26) the whole document	3, 4, 6, 7
P, X	WO 2004/010901 A (SDGI HOLDINGS INC ; DICKSON ANDREW M (US)) 5 February 2004 (2004-02-05) page 6, paragraph 3 - page 20, paragraph 3; figure 1	1, 4-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 October 2004

Date of mailing of the international search report

21/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skorovs, P

EP2004/006262

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by surgery.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/006262

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002142119	A1	03-10-2002	NONE	
WO 9942147	A	26-08-1999	AT 266434 T	15-05-2004
			AU 751861 B2	29-08-2002
			AU 2784599 A	06-09-1999
			BR 9907968 A	17-10-2000
			CA 2316190 A1	26-08-1999
			DE 69917224 D1	17-06-2004
			DE 69917224 T2	09-09-2004
			EP 1056487 A1	06-12-2000
			HU C100466 A2	28-06-2001
			JP 2002503524 T	05-02-2002
			PL 342899 A1	16-07-2001
			RU 2215542 C2	10-11-2003
			TR 200002450 T2	22-01-2001
			WO 9942147 A1	26-08-1999
			US 6160084 A	12-12-2000
WO 9942528	A	26-08-1999	AU 758800 B2	27-03-2003
			AU 3308499 A	06-09-1999
			BR 9908339 A	02-10-2001
			CA 2316945 A1	26-08-1999
			EP 1062278 A2	27-12-2000
			HU 0102138 A2	28-09-2001
			JP 2002504585 T	12-02-2002
			PL 342996 A1	16-07-2001
			TR 200002451 T2	21-03-2001
			WO 9942528 A2	26-08-1999
			US 2003055198 A1	20-03-2003
			US 6388043 B1	14-05-2002
WO 2004010901	A	05-02-2004	US 2004034405 A1	19-02-2004
			WO 2004010901 A1	05-02-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006262

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61F2/06 A61L27/50

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61F A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	US 2002/142119 A1 (SEWARD KIRK P ET AL) 3. Oktober 2002 (2002-10-03)	1,2,5,9, 10
Y	Absatz '0076! - Absatz '0080!; Abbildungen 11-13	3,4,6-8
Y	WO 99/42147 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 26. August 1999 (1999-08-26) das ganze Dokument	3,4,6-8
Y	WO 99/42528 A (MNEMOSCIENCE GMBH ; LANGER ROBERT S (US)) 26. August 1999 (1999-08-26) das ganze Dokument	3,4,6,7

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

14. Oktober 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/10/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Skorovs, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006262

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	<p>WO 2004/010901 A (SDGI HOLDINGS INC ; DICKSON ANDREW M (US)) 5. Februar 2004 (2004-02-05) Seite 6, Absatz 3 - Seite 20, Absatz 3; Abbildung 1</p> <p>-----</p>	1,4-10

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. **11-15**
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Regel 39.1(iv) PCT – Verfahren zur chirurgischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006262

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 2002142119	A1	03-10-2002	KEINE		
WO 9942147	A	26-08-1999	AT	266434 T	15-05-2004
			AU	751861 B2	29-08-2002
			AU	2784599 A	06-09-1999
			BR	9907968 A	17-10-2000
			CA	2316190 A1	26-08-1999
			DE	69917224 D1	17-06-2004
			DE	69917224 T2	09-09-2004
			EP	1056487 A1	06-12-2000
			HU	0100466 A2	28-06-2001
			JP	2002503524 T	05-02-2002
			PL	342899 A1	16-07-2001
			RU	2215542 C2	10-11-2003
			TR	200002450 T2	22-01-2001
			WO	9942147 A1	26-08-1999
			US	6160084 A	12-12-2000
WO 9942528	A	26-08-1999	AU	758800 B2	27-03-2003
			AU	3308499 A	06-09-1999
			BR	9908339 A	02-10-2001
			CA	2316945 A1	26-08-1999
			EP	1062278 A2	27-12-2000
			HU	0102138 A2	28-09-2001
			JP	2002504585 T	12-02-2002
			PL	342996 A1	16-07-2001
			TR	200002451 T2	21-03-2001
			WO	9942528 A2	26-08-1999
			US	2003055198 A1	20-03-2003
			US	6388043 B1	14-05-2002
WO 2004010901	A	05-02-2004	US	2004034405 A1	19-02-2004
			WO	2004010901 A1	05-02-2004

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.